

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
13. Februar 2003 (13.02.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/011262 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 31/00**

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/07959

(22) Internationales Anmeldedatum:
17. Juli 2002 (17.07.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 35 815.6 23. Juli 2001 (23.07.2001) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): **BAYER AKTIENGESellschaft** [DE/DE];
51368 Leverkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **NIEWÖHNER, Ul-
rich** [DE/DE]; Gartenstr. 3, 42929 Wermelskirchen (DE).
BISCHOFF, Erwin [DE/DE]; Pahlkestr. 73, 42115 Wup-
pertal (DE). **HANING, Helmut** [DE/US]; 400 Morgan
Lane, West Haven, CT 06516-4175 (US). **RAHBAR,
Afssaneh** [DE/DE]; Zeppelinstr. 2A, 42781 Haan (DE).
BANDEL, Tiemo-Joerg [DE/DE]; Ebersbachstr. 70a,
46145 Oberhausen (DE). **BARTH, Wolfgang** [DE/US];
400 Morgan Lane, West Haven, CT 06516-4175 (US).

(74) Gemeinsamer Vertreter: **BAYER AKTIENGE-
SELLSCHAFT**; 51368 Leverkusen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,

KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärung gemäß Regel 4.17:

— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu
beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die
folgenden Bestimmungsstaaten AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,
SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA,
ZM, ZW, ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD,
SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY,
KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE,
CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL,
PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu
veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: USE OF 2-ALKOXYPHENYL-SUBSTITUTED IMIDAZOTRIAZINONES

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON 2-ALKOXYPHENYL-SUBSTITUIERTEN IMIDAZOTRIAZINONEN

(57) Abstract: The invention relates to the use of known 2-phenyl substituted imidazotriazinones having short, unbranched alkyl radicals in the 9 position and cGMP-PDE-inhibiting properties for the production of medicaments to treat heart insufficiency, psoriasis, female infertility, cancer, diabetes, eye diseases such as glaucoma, disorders of stomach movement, cystic fibrosis, premature contractions, pulmonary high blood pressure, bladder diseases, prostatic hyperplasia, nitrate-induced tolerance, preeclampsia, alopecia, Parkinson's disease, pain, tinnitus or renal syndrome.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von bekannten 2-Phenyl-substituierten Imidazotriazinonen mit kurzen, unverzweigten Alkylresten in der 9-Position und cGMP-PDE-inhibitorischen Eigenschaften zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Herzinsuffizienz, Psoriasis, weiblicher Infertilität, Krebs, Diabetes, Augenerkrankungen wie Glaukom, Störungen der Magenbeweglichkeit, zystischer Fibrose, vorzeitigen Wehen, pulmonarem Bluthochdruck, Blasenkrankungen, Prostatahyperplasie, nitrat-induzierte Toleranz, Präeklampsie, Alopecia, der Parkinson-Krankheit, Schmerz, Tinnitus oder dem renalen Syndrom.

BEST AVAILABLE COPY

WO 03/011262 A2

Verwendung von 2-Alkoxyphenyl-substituierten Imidazotriazinonen

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von 2-Alkoxyphenyl-substituierten Imidazotriazinone zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Herzinsuffizienz, Psoriasis, weiblicher Infertilität, Krebs, Diabetes, Augenerkrankungen wie Glaukom, Störungen der Magenbeweglichkeit, zystischer Fibrose, vorzeitigen Wehen, pulmonarem Bluthochdruck, Blasenkrankungen, Prostatahyperplasie, nitrat-induzierte Toleranz, Präeklampsie, Alopecia, der Parkinson-Krankheit, Schmerz, Tinnitus oder dem renalen Syndrom.

In der Offenlegungsschrift DE 28 11 780 sind Imidazotriazinone als Bronchodilatoren mit spasmolytischer Aktivität und Hemmaktivität gegen cyclisches Adenosin-monophosphat metabolisierende Phosphodiesterasen (cAMP-PDE's, Nomenklatur nach Beavo: PDE-III und PDE-IV) beschrieben. Eine Hemmwirkung gegen cyclisches Guanosin-monophosphat metabolisierende Phosphodiesterasen (cGMP-PDE's, Nomenklatur nach Beavo und Reifsnnyder (Trends in Pharmacol. Sci. 11, 150-155, 1990) PDE-I, PDE-II und PDE-V) ist nicht beschrieben. Es werden keine Verbindungen beansprucht, die eine Sulfonamidgruppe im Arylrest in der 2-Position enthalten. Weiterhin werden Imidazotriazinone in FR 22 13 058, CH 59 46 71, DE 22 55 172, DE 23 64 076 und EP 000 9384 beschrieben, die in der 2-Position keinen substituierten Arylrest besitzen, und ebenfalls als Bronchodilatoren mit cAMP-PDE inhibitorischer Wirkung beschrieben werden.

In WO 94/28902 werden Pyrazolopyrimidinone beschrieben, die sich für die Behandlung von Impotenz eignen.

In der WO 99/24433 und der WO 99/67244 sind Imidazotriazinone beschrieben, die sich für die Behandlung von Impotenz eignen

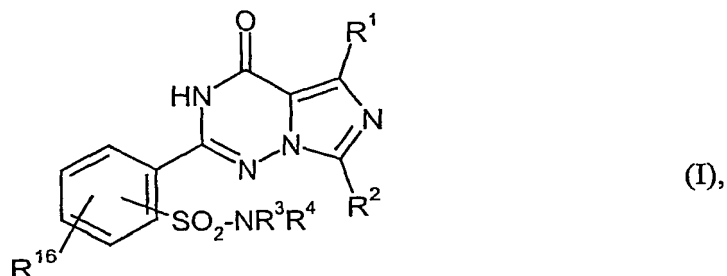
- 2 -

Zur Zeit sind in der Literatur 11 Phosphodiesterasen mit unterschiedlicher Spezifität gegenüber den cyclischen Nukleotiden cAMP und cGMP beschrieben (Vgl. Fawcett et al., Proc. Nat. Acad. Sci. 97(7), 3072-3077 (2000). Cyclisches Guanosin 3',5'-monophosphat metabolisierende Phosphodiesterasen (cGMP-PDE's) sind die PDE-1, 2, 5, 6, 9, 10, 11. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind potente Inhibitoren der Phosphodiesterase 5. Die differenzierte Expression der Phosphodiesterasen in verschiedenen Zellen, Geweben und Organen, ebenso wie die differenzierte subzelluläre Lokalisation dieser Enzyme, ermöglichen in Verbindung mit den erfindungsgemäßen selektiven Inhibitoren eine selektive Erhöhung der cGMP-Konzentration in spezifischen Zellen, Geweben und Organen und ermöglichen dadurch die Adressierung von verschiedenen von cGMP regulierten Vorgängen. Dies ist besonders zu erwarten wenn unter bestimmten physiologischen Bedingungen die Synthese von cGMP gesteigert ist. Zum Beispiel wird während sexueller Stimulation auf neuronalem Wege Stickstoffmonoxid in den Gefäßen des Corpus Cavernosum freigesetzt und damit die Synthese von cGMP gesteigert. Dies führt zu einer starken Erweiterung der Gefäße, die den Corpus Cavernosum mit Blut versorgen, und damit zur Erektion. Daher sollten Inhibitoren cGMP metabolisierender PDEs besonders für die Behandlung der erektilen Dysfunktion geeignet sein.

Ein Anstieg der cGMP-Konzentration kann zu heilsamen, antiaggregatorischen, antithrombotischen, antiproliferativen, antivasospastischen, vasodilatierenden, natriuretischen und diuretischen Effekten führen und kann die Erregungsleitung im zentralen Nervensystem und damit die Gedächtnisleistung beeinflussen. Es kann die Kurz- oder Langzeitmodulation der vaskulären und kardialen Inotropie, den Herzrhythmus und die kardiale Erregungsleitung beeinflussen (J.C. Stoclet, T. Keravis, N. Komaz and C. Lugnier, Exp. Opin. Invest. Drugs (1995), 4 (11), 1081-1100).

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I)

- 3 -



in welcher

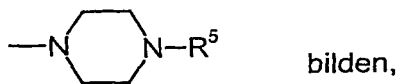
5 R^1 für Methyl oder Ethyl steht,

R^2 für Ethyl oder Propyl steht,

10 R^3 und R^4 gleich oder verschieden sind und für eine geradkettige oder verzweigte Alkylkette mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen stehen, die gegebenenfalls bis zu zweifach gleich oder verschieden durch Hydroxy oder Methoxy substituiert ist,

oder

15 R^3 und R^4 gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Piperidinyl-, Morpholinyl-, Thiomorpholinylring oder einen Rest der Formel



20

worin

R^5 Wasserstoff, Formyl, Acyl oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,

25

- 4 -

5 oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls ein- bis zweifach, gleich oder verschieden durch Hydroxy, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder durch Gruppen der Formeln $-(D)_a-NR^6R^7$ oder $-P(O)(OR^8)(OR^9)$ substituiert ist,

10 worin

a eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

D eine Gruppe der Formel $-CO$ bedeutet,

15 R^6 und R^7 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Methyl bedeuten,

R^8 und R^9 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Methyl oder Ethyl bedeuten,

20 oder

R^5 Cyclopentyl bedeutet,

25 und die unter R^3 und R^4 aufgeführten, gemeinsam mit dem Stickstoffatom gebildeten Heterocyclen, gegebenenfalls ein- bis zweifach, gleich oder verschieden, gegebenenfalls auch geminal, durch Hydroxy, Formyl, Carboxyl, Acyl oder Alkoxycarbonyl mit bis jeweils zu 3 Kohlenstoffatomen oder Gruppen der Formeln $-P(O)(OR^{10})(OR^{11})$ oder $-(CO)_bNR^{12}R^{13}$ substituiert sind,

30

- 5 -

worin

R^{10} und R^{11} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Methyl oder Ethyl bedeuten,

5

b eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

und

10

R^{12} und R^{13} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Methyl bedeuten

15

und/oder die unter R^3 und R^4 aufgeführten, gemeinsam mit dem Stickstoffatom gebildeten Heterocyclen, gegebenenfalls durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das gegebenenfalls ein- bis zweifach, gleich oder verschieden durch Hydroxy, Carboxyl oder durch einen Rest der Formel $P(O)OR^{14}OR^{15}$ substituiert ist,

worin

20

R^{14} und R^{15} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Methyl oder Ethyl bedeuten,

25

und/oder die unter R^3 und R^4 aufgeführten, gemeinsam mit dem Stickstoffatom gebildeten Heterocyclen, gegebenenfalls durch über N-verknüpftes Piperidinyll oder Pyrrolidinyll substituiert sind,

und

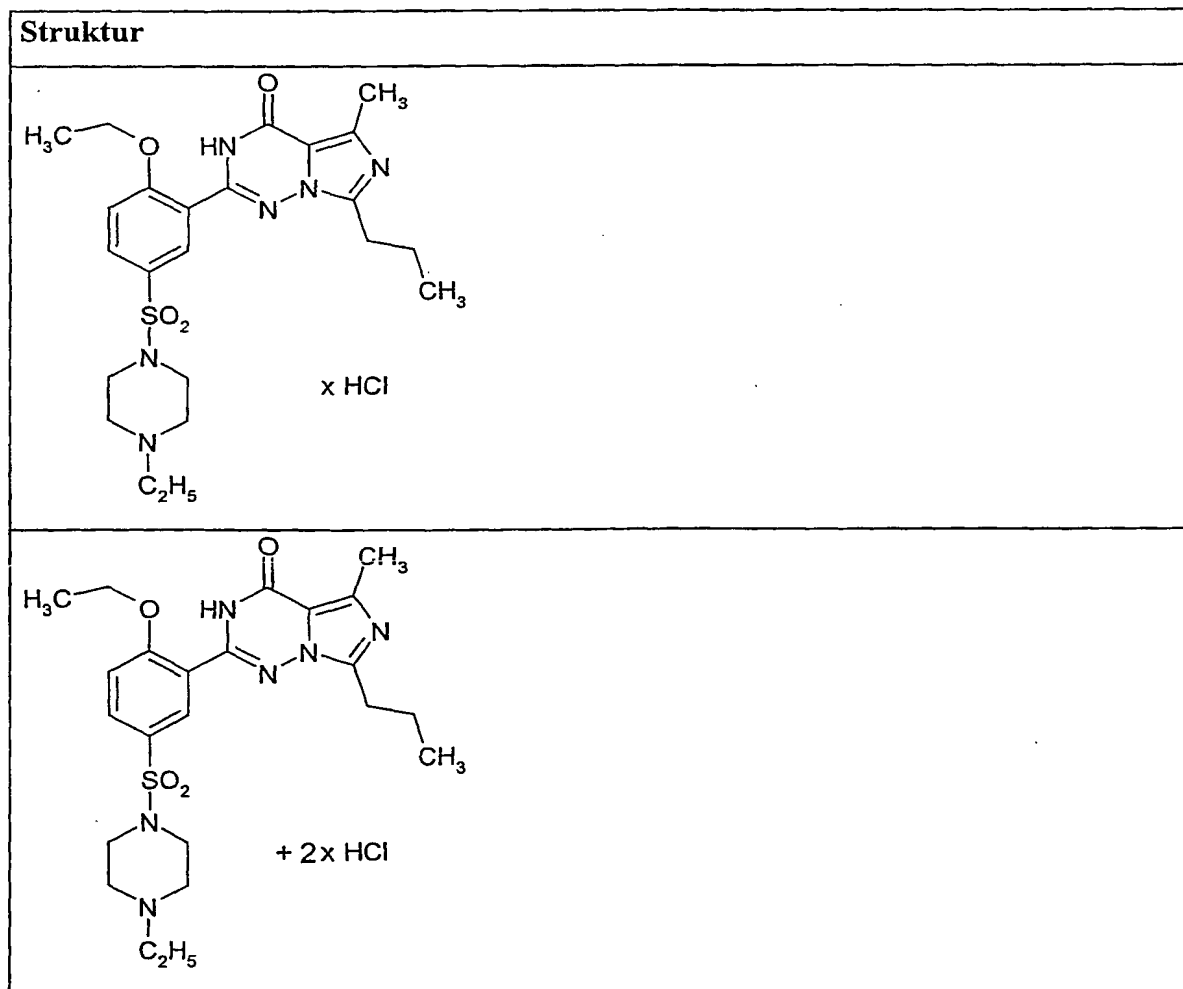
30

R^{16} für Ethoxy oder Propoxy steht,

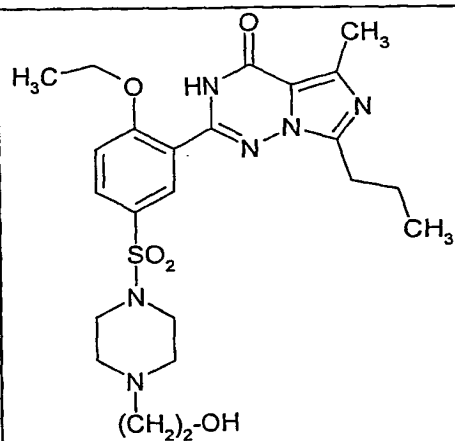
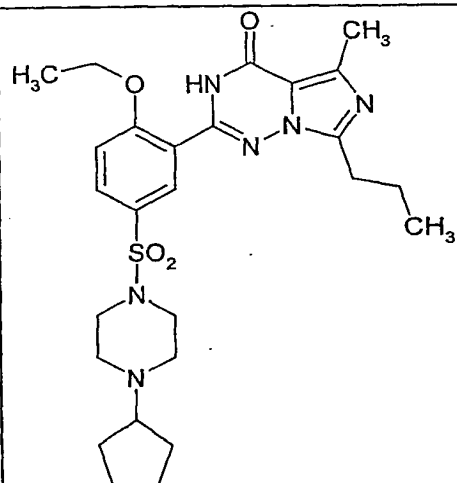
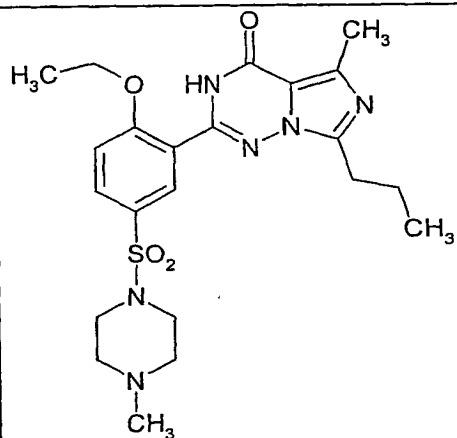
- und deren Salze, Hydrate und/oder Solvate, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Herzinsuffizienz, Psoriasis, weiblicher Infertilität, Krebs, Diabetes, Augenerkrankungen wie Glaukom, Störungen der Magenbeweglichkeit, zystischer Fibrose, vorzeitigen Wehen, pulmonarem Bluthochdruck, Blasenerkrankungen, Prostatahyperplasie, nitrat-induzierte Toleranz, Präeklampsie, Alopecia, der Parkinson-Krankheit, Schmerz, Tinnitus oder dem renalen Syndrom.

Besonders bevorzugt ist gemäß der vorliegenden Erfindung die Verwendung folgender Verbindungen:

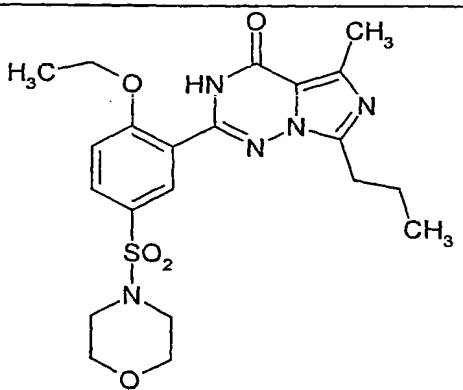
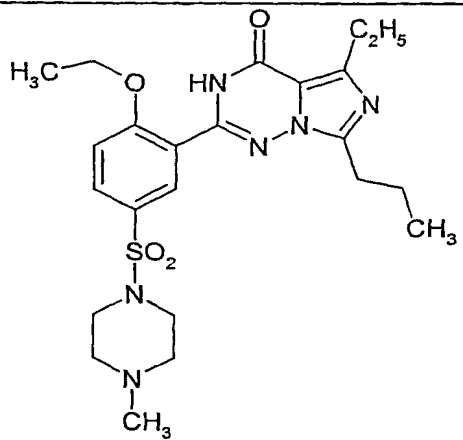
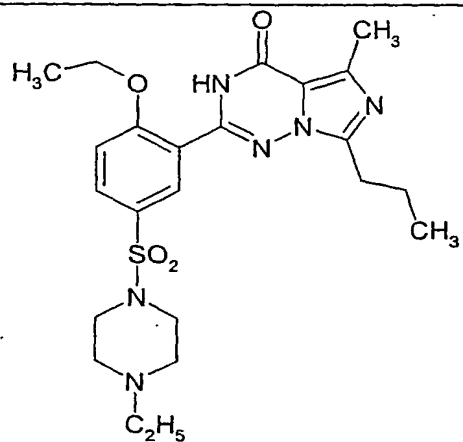
10



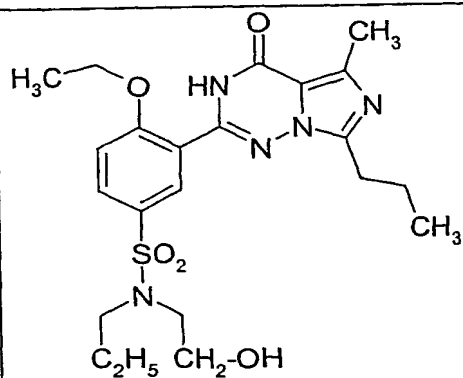
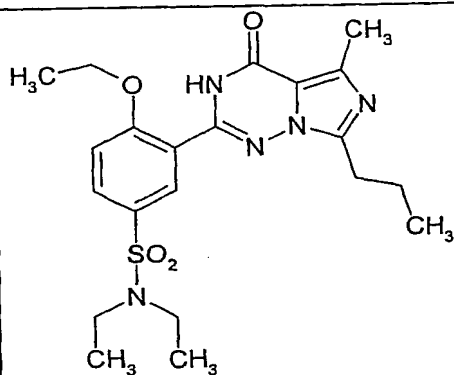
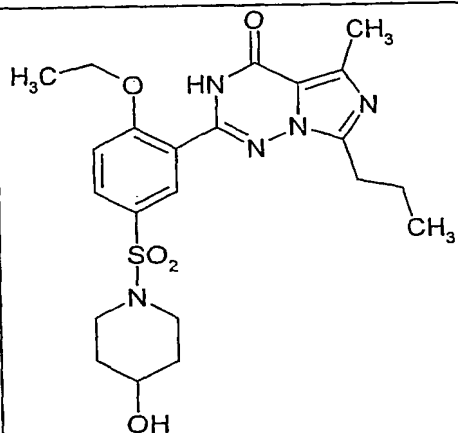
Struktur

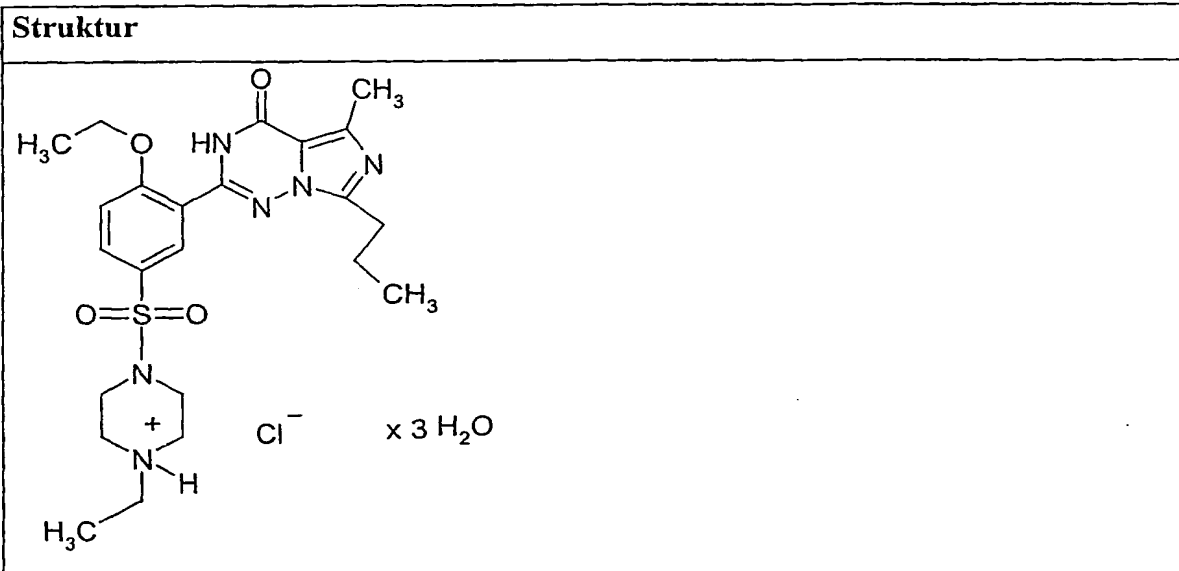


Struktur



Struktur





zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Herzinsuffizienz, Psoriasis, weiblicher Infertilität, Krebs, Diabetes, Augenerkrankungen wie Glaukom, Störungen der Magenbeweglichkeit, zystischer Fibrose, vorzeitigen Wehen, pulmonarem Bluthochdruck, Blasenenerkrankungen, Prostatahyperplasie, nitrat-

5 induzierte Toleranz, Präeklampsie, Alopecia, der Parkinson-Krankheit, Schmerz, Tinnitus oder dem renalen Syndrom.

Im Rahmen der Erfindung sind physiologisch unbedenkliche Salze bevorzugt. Physiologisch unbedenkliche Salze können Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen mit anorganischen oder organischen Säuren sein. Bevorzugt werden Salze mit anorganischen Säuren wie beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure oder Schwefelsäure, oder Salze mit organischen Carbon- oder Sulfonsäuren wie beispielsweise Essigsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Milchsäure, Benzoesäure, oder Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Phenylsulfonsäure, Toluolsulfonsäure oder Naphthalindisulfonsäure.

10

15

Physiologisch unbedenkliche Salze können ebenso Metall- oder Ammoniumsalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sein. Besonders bevorzugt sind z.B. Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder Calciumsalze, sowie Ammoniumsalze, die abgeleitet

20

sind von Ammoniak oder organischen Aminen, wie beispielsweise Ethylamin, Di- bzw. Triethylamin, Di- bzw. Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Arginin, Lysin, Ethylendiamin oder 2-Phenylethylamin.

- 5 Die erfindungsgemäßen Verbindungen, insbesondere die Salze, können auch als Hydrate vorliegen. Im Rahmen der Erfindung werden unter Hydraten solche Verbindungen verstanden, die im Kristall Wasser enthalten. Solche Verbindungen können ein oder mehrere, typischerweise 1 bis 5, Äquivalente Wasser enthalten. Hydrate lassen sich beispielsweise herstellen, indem man die betreffende Verbindung aus
10 Wasser oder einem wasserhaltigen Lösungsmittel kristallisiert.

Solvate der erfindungsgemäßen Verbindungen sind stöchiometrische Zusammensetzungen der Verbindungen oder seinen Salzen mit Lösungsmittel.

- 15 Ein Acylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen steht im Rahmen der Erfindung beispielsweise für Formyl, Acetyl oder Ethylcarbonyl.

Ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxyrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen steht im Rahmen der Erfindung für Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, oder Isopropoxy.

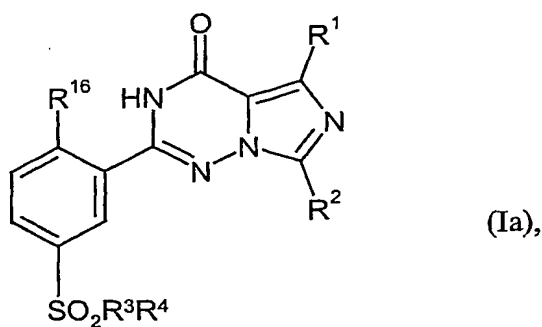
- 20 Ein Alkoxycarbonylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen steht im Rahmen der Erfindung für Methoxycarbonyl oder Ethoxycarbonyl.

- Ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 5 oder 1 bis 3 Kohlenstoffatomen steht im Rahmen der Erfindung beispielsweise für Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, tert. Butyl, n-Pentyl. Bevorzugt sind geradkettige oder verzweigte Alkylreste mit 1 bis 4 bzw. 1 bis 3 Kohlenstoffatomen.
- 25

- Halogen steht im Rahmen der Erfindung im allgemeinen für Fluor, Chlor, Brom und Jod. Bevorzugt sind Fluor, Chlor und Brom. Besonders bevorzugt sind Fluor und Chlor.
- 30

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft die erfindungsgemäße Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher die Reste R^{16} und $-\text{SO}_2\text{NR}^3\text{R}^4$ in para-Position zueinander am Phenylring stehen und R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und R^{16} die oben angegebene Bedeutung haben.

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft die erfindungsgemäße Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia),



wobei R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und R^{16} die oben angegebene Bedeutung haben,

und deren Salze, Hydrate und/oder Solvate.

Bevorzugt ist die erfindungsgemäße Verwendung der folgenden Verbindungen:

2-[2-Ethoxy-5-(4-methyl-piperazin-1-sulfonyl)-phenyl]-5,7-dimethyl-3H-imidazo-
[5,1-f]-[1,2,4]triazin-4-on;

2-[2-Ethoxy-5-(4-hydroxyethylpiperazine-1-sulfonyl)-phenyl]-5,7-dimethyl-3H-
imidazo[5,1-f]-[1,2,4]triazin-4-on;

2-[2-Ethoxy-5-(4-hydroxypiperidine-1-sulfonyl)-phenyl]-5,7-dimethyl-3H-imidazo-
[5,1-f]-[1,2,4]triazin-4-on;

2-[2-Ethoxy-5-(4-hydroxymethylpiperidin-1-sulfonyl)-phenyl]-5,7-dimethyl-3H-
imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-on;

- 2-[2-Ethoxy-5-(3-hydroxypyrrolidin-1-sulfonyl)-phenyl]-5,7-dimethyl-3*H*-imidazo-
[5,1-*f*]-[1,2,4]triazin-4-on;
- 4-Ethoxy-N-ethyl-N-(2-hydroxyethyl)-3-(5,7-dimethyl-4-oxo-3,4-dihydro-imidazo-
[5,1-*f*]-[1,2,4]triazin-2-yl)benzolsulfonamid;
- 5 N,N-Diethyl-4-ethoxy-3-(5,7-dimethyl-4-oxo-3,4-dihydroimidazo[5,1-*f*][1,2,4]-
triazin-2-yl)-benzolsulfonamid;
- 2-[2-Ethoxy-5-(4-(2-pyrimidinyl)-piperazin-1-sulfonyl)-phenyl]-5,7-dimethyl-3*H*-
imidazo-[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-on;
- 2-[2-Ethoxy-5-(morpholin-4-sulfonyl)-phenyl]-5,7-dimethyl-3*H*-imidazo[5,1-*f*-
10 [1,2,4]triazin-4-on;
- 2-[2-Ethoxy-5-(1,4-dioxo-6-azaspiro[4.4]nonan-6-sulfonyl)-phenyl]-5,7-dimethyl-
3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-on;
- N,N-Bis-(2-Methoxyethyl)-4-ethoxy-3-(5,7-dimethyl-4-oxo-3,4-dihydroimidazo[5,1-
f]-[1,2,4]triazin-2-yl)-benzolsulfonamid;
- 15 N-(3-Isoxazolyl)-4-ethoxy-3-(5,7-dimethyl-4-oxo-3,4-dihydroimidazo[5,1-*f*][1,2,4]-
triazin-2-yl)-benzolsulfonamid;
- 2-[2-Ethoxy-5-(2-*t*-butoxycarbonylaminomethylmorpholin-4-sulfonyl)-phenyl]-5,7-
dimethyl-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-on;
- 2-[2-Ethoxy-5-(4-phenylpiperazin-1-sulfonyl)-phenyl]-5,7-dimethyl-3*H*-imidazo-
20 [5,1-*f*]-[1,2,4]triazin-4-on;
- 2-[2-Ethoxy-5-(3-hydroxy-3-methoxymethylpyrrolidin-1-sulfonyl)-phenyl]-5,7-di-
methyl-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-on;
- 2-[2-Ethoxy-5-(4-methyl-piperazin-1-sulfonyl)-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3*H*-
imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-on;
- 25 2-[2-Ethoxy-5-(4-methyl-piperazin-1-sulfonyl)-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3*H*-
imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-on Lactat;
- 2-[2-Ethoxy-5-(4-methyl-piperazin-1-sulfonyl)-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3*H*-
imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-on Hydrochlorid;
- 2-[2-Ethoxy-5-(4-ethyl-piperazin-1-sulfonyl)-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3*H*-
30 imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-on;

- 2-[2-Ethoxy-5-(4-ethyl-piperazin-1-sulfonyl)-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-on Hydrochlorid;
- 2-[2-Ethoxy-5-(4-methyl-1-amino-piperazin-1-sulfonyl)-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-on;
- 5 2-[2-Ethoxy-5-(4-hydroxyethyl-1-amino-piperazin-1-sulfonyl)-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-on;
- N,N-Bishydroxyethylaminoethyl-4-ethoxy-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-yl)benzolsulfonamid;
- 2-[2-Ethoxy-5-(4-dimethoxyphosphorylmethyl-piperazin-1-sulfonyl)-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-on;
- 10 2-[2-Ethoxy-5-(4-diethoxyphosphorylmethyl-piperidin-1-sulfonyl)-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-on;
- 2-[2-Ethoxy-5-(4-hydroxy-piperidin-1-sulfonyl)-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-on;
- 15 2-{2-Ethoxy-5-[4-(2-hydroxy-ethyl)-piperazin-1-sulfonyl]-phenyl}-5-methyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-on;
- 2-{2-Ethoxy-5-[4-(2-hydroxy-ethyl)-piperazin-1-sulfonyl]-phenyl}-5-methyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-on Hydrochlorid;
- 2-{2-Ethoxy-5-[4-(3-hydroxy-propyl)-piperazin-1-sulfonyl]-phenyl}-5-methyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-on;
- 20 N-Allyl-4-ethoxy-N-(2-hydroxy-ethyl)-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-yl)benzolsulfonamid;
- N-Ethyl-4-ethoxy-N-(2-hydroxy-ethyl)-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-yl)benzolsulfonamid;
- 25 N,N-Diethyl-4-ethoxy-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-yl)benzolsulfonamid;
- N-(2-methoxyethyl)-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-yl)-4-ethoxy-benzolsulfonsäureamid;
- N-(2-N,N-dimethylethyl)-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-yl)-4-ethoxy-benzolsulfonsäureamid;
- 30

- N-[3-(1-morpholino)propyl]-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-ethoxy-benzolsulfonsäureamid;
- N-{3-[1-(4-methyl)piperazino]-propyl}-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-ethoxy-benzolsulfonsäureamid;
- 5 2-{2-Ethoxy-5-[4-(2-methoxy-ethyl)-piperazin-1-sulfonyl]-phenyl}-5-methyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-on;
- 2-{2-Ethoxy-5-[4-(2-N,N-dimethyl-ethyl)-piperazin-1-sulfonyl]-phenyl}-5-methyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-on;
- 2-{2-Ethoxy-5-[4-(3-N,N-dimethyl-propyl)-piperazin-1-sulfonyl]-phenyl}-5-methyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-on;
- 10 2-[2-Ethoxy-5-(4-dioxolano-piperidin-1-sulfonyl)-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-on;
- 2-[2-Ethoxy-5-(4-(5-methyl-4-furoxancarbonyl)-piperazin-1-sulfonyl)-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-on;
- 15 2-{2-Ethoxy-5-[4-acetyl-piperazin-1-sulfonyl]-phenyl}-5-methyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-on;
- 2-{2-Ethoxy-5-[4-formyl-piperazin-1-sulfonyl]-phenyl}-5-methyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-on;
- 2-[2-Ethoxy-5-(3-butylsydnnonimin)-1-sulfonyl]-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-on;
- 20 5-Methyl-2-[5-(4-methyl-piperazin-1-sulfonyl)-2-propoxy-phenyl]-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-on;
- 5-Methyl-2-[5-(4-methyl-piperazin-1-sulfonyl)-2-propoxy-phenyl]-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-on Hydrochlorid;
- 25 2-[5-(4-Hydroxypiperidin-1-sulfonyl)-2-propoxy-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-on;
- 2-[5-(4-Hydroxymethylpiperidin-1-sulfonyl)-2-propoxy-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-on;
- 2-{5-[4-(2-hydroxyethyl)-piperazin-1-sulfonyl]-2-propoxy-phenyl}-5-methyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-on;
- 30

- N-(1,1-Dioxotetrahydro-1⁶-thiophen-3-yl)-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo-[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-propoxy-benzolsulfonsäureamid;
N-(2-Dimethylaminoethyl)-N-methyl-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-propoxy-benzolsulfonsäureamid;
5 3-(5-Methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-(3-morpholin-4-yl-propyl)-4-propoxy-benzolsulfonsäureamid;
N,N-Bis-(2-hydroxyethyl)-3-(5-Methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-propoxy-benzolsulfonsäureamid;
N-(3-Hydroxybenzyl)-3-(5-Methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-propoxy-benzolsulfonsäureamid;
10 f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-propoxy-benzolsulfonsäureamid;
N-Ethyl-N-(2-hydroxyethyl)-3-(5-Methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-propoxy-benzolsulfonsäureamid;
N-(3-Ethoxypropyl)-3-(5-Methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-propoxy-benzolsulfonsäureamid;
15 2-[5(4-Hydroxypiperidin-1-sulfonyl)-2-propoxy-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-on;
3-(5-Methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-propoxy-N-pyridin-4-yl-benzolsulfonsäureamid;
N,N-Diethyl-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-propoxy-benzolsulfonsäureamid;
20 1-[3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-propoxy-benzolsulfonyl]-piperidin-4-carbonsäure;
5-Methyl-2-[5-(morpholin-4-sulfonyl)-2-propoxy-phenyl]-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-on;
25 N-(2-Hydroxyethyl)-N-methyl-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-propoxy-benzolsulfonsäureamid;
N-(2-Hydroxyethyl)-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-propoxy-N-propyl-benzolsulfonsäureamid;
N-[2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)ethyl]-N-methyl-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-propoxy-benzolsulfonsäureamid;
30

- N-Allyl-N-(2-hydroxyethyl)-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydroimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-propoxybenzolsulfonsäureamid;
- N-Allyl-N-cyclopentyl-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydroimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-propoxybenzolsulfonsäureamid;
- 5 N-Allyl-N-ethyl-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydroimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-propoxybenzolsulfonsäureamid;
- 2-[2-Ethoxy-4-methoxy-5-(4-methylpiperazin-1-sulfonyl)-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-on;
- 2-{2-Ethoxy-5-[4-(2-hydroxyethyl)-piperazin-1-sulfonyl]-4-methoxy-phenyl}-5-methyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-on;
- 10 4-Ethoxy-N-ethyl-N-(2-hydroxyethyl)-2-methoxy-5-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-benzolsulfonsäureamid;
- 4-Ethoxy-N-(4-ethoxyphenyl)-2-methoxy-5-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-benzolsulfonsäureamid;
- 15 4-Ethoxy-N-ethyl-N-(2-hydroxy-ethyl)-3-(5-ethyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydroimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)benzolsulfonsäureamid;
- N-(2-methoxyethyl)-3-(5-ethyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-ethoxybenzolsulfonsäureamid;
- N,N-Bis-(2-Methoxyethyl)-3-(5-ethyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydroimidazo[5,1-f][1,2,4]tri-azin-2-yl)-4-ethoxybenzolsulfonsäureamid ;
- 20 2-[5-(4-Hydroxypiperidin-1-sulfonyl)-2-ethoxyphenyl]-5-ethyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f]-[1,2,4]triazin-4-on;
- 2-[5-(4-Hydroxymethylpiperidin-1-sulfonyl)-2-ethoxy-phenyl]-5-ethyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f](1,2,4]triazin-4-on;
- 25 2-{2-Ethoxy-5-[4-(2-hydroxyethyl)-piperazin-1-sulfonyl]-phenyl}-5-ethyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-on;
- 2-[2-Ethoxy-5-(4-methylpiperazin-1-sulfonyl)-phenyl]-5-ethyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f]-[1,2,4]triazin-4-on;
- 2-[2-Ethoxy-5-(4-methylpiperazin-1-sulfonyl)-phenyl]-5-ethyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-on Hydrochlorid;
- 30

3-(5-Ethyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydroimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-(3-morpholin-4-yl-propyl)-4-ethoxybenzolsulfonsäureamid;

N-(2-Hydroxyethyl)-3-(5-ethyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-ethoxy-N-propyl-benzolsulfonsäureamid;

5 2-[2-Ethoxy-5-(4-ethyl-piperazin-1-sulfonyl)-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3H-imidazol[5,1-f][1,2,4]triazin-4-on Hydrochlorid-Trihydrat;

2-[2-Ethoxy-5-(4-ethyl-piperazin-1-sulfonyl)-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-on Dihydrochlorid.

10 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können gemäß der Beschreibung in der WO 99/24433 hergestellt werden, auf deren diesbezügliche Offenbarung hier ausdrücklich Bezug genommen wird.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen die c-GMP metabolisierende Phosphodiesterase 5. Dies führt zu einem Anstieg von c-GMP. Die differenzierte Expression der Phosphodiesterasen in verschiedenen Zellen, Geweben und Organen, ebenso wie die differenzierte subzelluläre Lokalisation dieser Enzyme, ermöglichen in Verbindung mit den erfindungsgemäßen selektiven Inhibitoren, eine selektive Adressierung der verschiedenen von cGMP regulierten Vorgänge.

20 Außerdem verstärken die erfindungsgemäßen Verbindungen die Wirkung von Substanzen, wie beispielsweise EDRF (Endothelium derived relaxing factor), ANP (atrial natriuretic peptide), von Nitrovasodilatoren und allen anderen Substanzen, die auf eine andere Art als Phosphodiesterase-Inhibitoren die cGMP-Konzentration erhöhen.

25 Daher sind die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeine Formel (I) geeignet zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen, bei denen ein Anstieg der cGMP-Konzentration heilsam ist, d.h. Erkrankungen, die im Zusammenhang mit cGMP-regulierten Vorgängen stehen (im Englischen meist einfach als 'cGMP-related diseases' bezeichnet). Gemäß der vorliegenden Erfindung handelt es sich

30

5 hierbei um Herzinsuffizienz, Psoriasis, weiblicher Infertilität, Krebs, Diabetes, Augenerkrankungen wie Glaukom, Störungen der Magenbeweglichkeit, zystischer Fibrose, vorzeitigen Wehen, pulmonarem Bluthochdruck, Blasenerkrankungen, Prostatahyperplasie, nitrat-induzierte Toleranz, Präeklampsie, Alopecia, der Parkinson-Krankheit, Schmerz, Tinnitus oder dem renalen Syndrom.

10 Eine zeitweilige oder dauerhafte Schädigung der Augen kann aufgrund einer Blutgefäßverengung und einer daraus folgenden mangelhaften Versorgung des Auges mit Nährstoffen entstehen. Beispielsweise kann dies - neben einem zu hohen Intraoculardruck - eine der Ursachen für ein Glaukom sein (vgl. z.B. Van de Voorde, J. Invest. Ophthal. & Vis. Sci. 39(9):1642-1646 (1998)). Es gibt Berichte über eine Verlangsamung des Fortschreitens glaukomatöser optischer Neuropathie bei systemischer Gabe eines NO-Donors, was auf eine Erweiterung der Blutgefäße in den Augen zurückzuführen sein könnte (vgl. Afshari, Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 15 38(Suppl.):S277 (1997); Grunwald, British J. Ophthal. 83(2):162-167 (1999)). Inhibitoren der cGMP PDE führen - wie vorstehend beschrieben - analog zu NO-Donoren zu einer Erhöhung des cGMP-Spiegels und können damit unter anderem eine Vasodilatation der Blutgefäße in den Augen hervorrufen und somit zur Behandlung von Glaukomen verwendet werden.

20 Grundsätzlich können die Verbindungen der Formel (I) jedoch auch zur Behandlung anderer Erkrankungen des Auges verwendet werden, beispielsweise zur Behandlung oder Prophylaxe von zentraler retinaler oder posteriorer ciliarer Arterienokklusion, zentraler retinaler Venenokklusion, optischer Neuropathie wie anteriorer ischämischer optischer Neuropathie und glaukomatöser optischer Neuropathie, sowie 25 von makulärer Degeneration.

Die Aktivität der Verbindungen der Formel (I) als Inhibitoren der Phosphordiesterasen (PDEs) ist in der WO 99/24433 beschrieben, auf deren diesbezüglichen 30 Inhalt hier ausdrücklich Bezug genommen wird.

Die Wirkstoffe sowie ihre physiologisch unbedenklichen Salze (z.Bsp. Hydrochloride, Maleinate oder Lactate) können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen überführt werden, wie Tabletten, Dragees, Pillen, Granulate, Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen, unter Verwendung inerter, nicht toxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe oder Lösungsmittel. Hierbei soll die therapeutisch wirksame Verbindung jeweils in einer Konzentration von etwa 0,5 bis 9 Gew.-% der Gesamtmischung vorhanden sein, d.h. in Mengen, die ausreichend sind, um den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

Die Formulierungen werden beispielsweise hergestellt durch Verstrecken der Wirkstoffe mit Lösungsmitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und/oder Dispergiermitteln, wobei z.B. im Fall der Benutzung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösungsmittel als Hilfs- lösungsmittel verwendet werden können.

Die Applikation erfolgt in üblicher Weise, vorzugsweise oral, transdermal oder parenteral, z.Bsp. perlingual, buccal, intravenös, nasal, rektal oder inhalativ.

Für die Anwendung beim Menschen werden bei oraler Administration Dosierungen von 0,001 bis 50 mg/kg vorzugsweise 0,01 mg/kg - 20 mg/kg sinnvollerweise verabreicht. Bei parenteraler Administration, wie z.B. über Schleimhäute nasal, buccal, inhalativ, ist eine Dosierung von 0,001 mg/kg - 0,5 mg/kg sinnvoll.

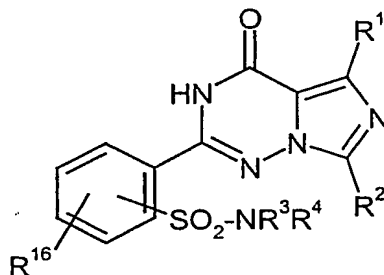
Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der Art von dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchen die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der oben genannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind auch zur Anwendung in der Tiermedizin geeignet. Für Anwendungen in der Tiermedizin können die Verbindungen oder ihre nicht toxischen Salze in einer geeigneten Formulierung in Übereinstimmung mit den
5 allgemeinen tiermedizinischen Praxen verabreicht werden. Der Tierarzt kann die Art der Anwendung und die Dosierung nach Art des zu behandelnden Tieres festlegen.

Patentansprüche

1. Verwendung von 2-Phenyl-substituierten Imidazotriazinonen der allgemeinen Formel (I)

5



(I),

in welcher

R^1 für Methyl oder Ethyl steht,

10

R^2 für Ethyl oder Propyl steht,

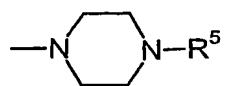
R^3 und R^4 gleich oder verschieden sind und für eine geradkettige oder verzweigte Alkylkette mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen stehen, die gegebenenfalls bis zu zweifach gleich oder verschieden durch Hydroxy oder Methoxy substituiert ist,

15

oder

R^3 und R^4 gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Piperidiny-, Morpholinyl-, Thiomorpholinylring oder einen Rest der Formel

20



bilden,

25

worin

R^5 Wasserstoff, Formyl, Acyl oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,

5 oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls ein- bis zweifach, gleich oder verschieden durch Hydroxy, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoff-
10 atomen oder durch Gruppen der Formeln $-(D)_aNR^6R^7$ oder $-P(O)(OR^8)(OR^9)$ substituiert ist,

worin

15 a eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

D eine Gruppe der Formel $-CO$ bedeutet,

20 R^6 und R^7 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Methyl bedeuten,

R^8 und R^9 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Methyl oder Ethyl bedeuten,

25

oder

R^5 Cyclopentyl bedeutet,

30 und die unter R^3 und R^4 aufgeführten, gemeinsam mit dem Stickstoffatom gebildeten Heterocyclen, gegebenenfalls ein- bis zweifach, gleich oder ver-

schieden, gegebenenfalls auch geminal, durch Hydroxy, Formyl, Carboxyl, Acyl oder Alkoxycarbonyl mit bis jeweils zu 3 Kohlenstoffatomen oder Gruppen der Formeln $-P(O)(OR^{10})(OR^{11})$ oder $-(CO)_bNR^{12}R^{13}$ substituiert sind,

5

worin

R^{10} und R^{11} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Methyl oder Ethyl bedeuten,

10

b eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

und

15

R^{12} und R^{13} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Methyl bedeuten

und/oder die unter R^3 und R^4 aufgeführten, gemeinsam mit dem Stickstoffatom gebildeten Heterocyclen, gegebenenfalls durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das gegebenenfalls ein- bis zweifach, gleich oder verschieden durch Hydroxy, Carboxyl oder durch einen Rest der Formel $P(O)OR^{14}OR^{15}$ substituiert ist,

20

worin

25

R^{14} und R^{15} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Methyl oder Ethyl bedeuten,

und/oder die unter R^3 und R^4 aufgeführten, gemeinsam mit dem Stickstoffatom gebildeten Heterocyclen, gegebenenfalls durch über N-verknüpftes Piperidinyll oder Pyrrolidinyll substituiert sind,

30

und

R^{16} für Ethoxy oder Propoxy steht,

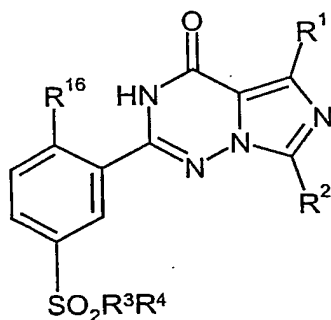
5

10

und deren Salze, Hydrate und/oder Solvate, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Herzinsuffizienz, Psoriasis, weiblicher Infertilität, Krebs, Diabetes, Augenerkrankungen wie Glaukom, Störungen der Magenbeweglichkeit, zystischer Fibrose, vorzeitigen Wehen, pulmonarem Bluthochdruck, Blasenerkrankungen, Prostatahyperplasie, nitrat-induzierte Toleranz, Präeklampsie, Alopecia, der Parkinson-Krankheit, Schmerz, Tinnitus oder dem renalen Syndrom.

15

2. Verwendung nach Anspruch 1 von Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia),



(Ia),

20

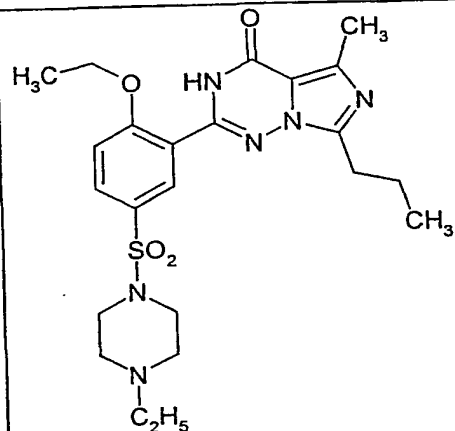
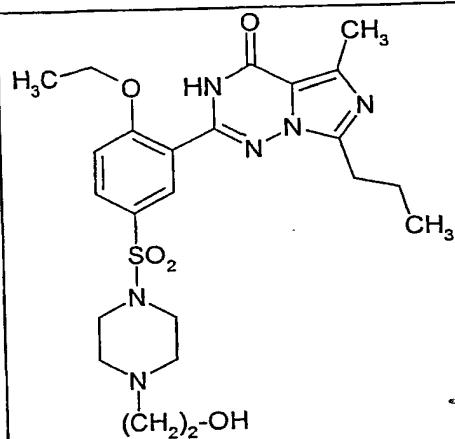
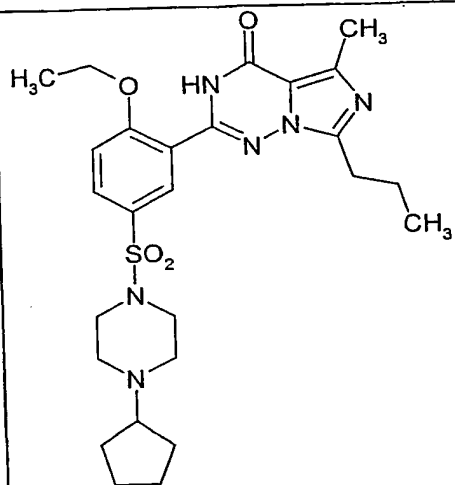
wobei R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und R^{16} die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

und deren Salze, Hydrate und/oder Solvate.

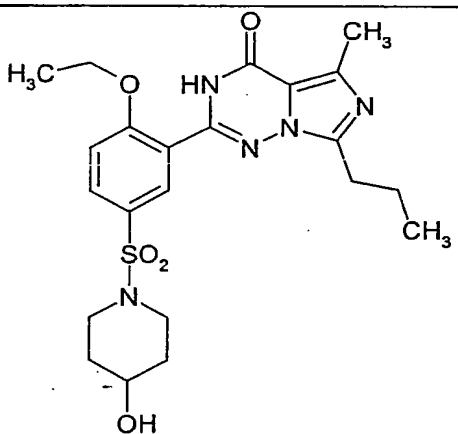
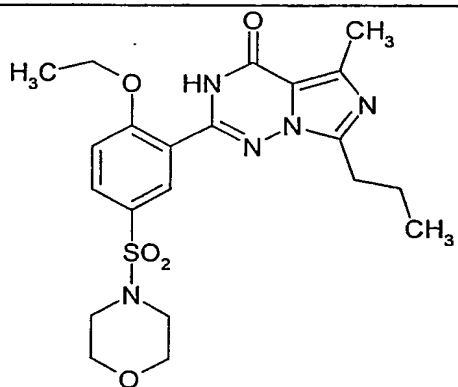
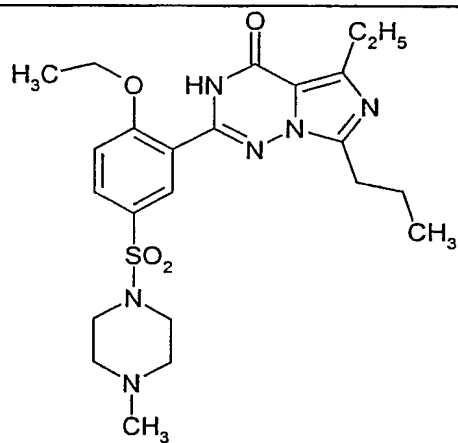
25

3. Verwendung von 2-Phenyl-substituierten Imidazotriazinonen gemäß Anspruch 1 oder 2 mit folgenden Strukturen:

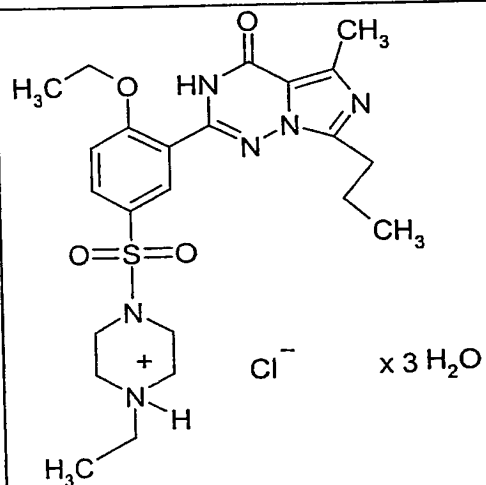
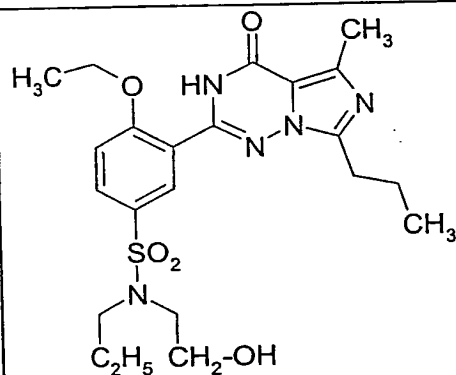
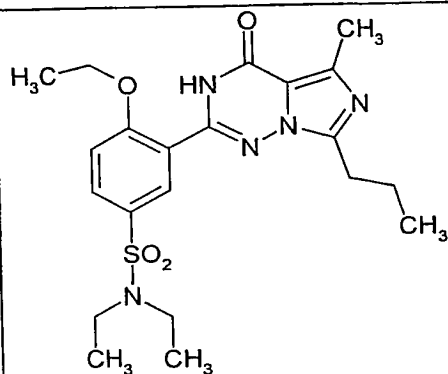
Struktur



Struktur



Struktur



zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Herzinsuffizienz, Psoriasis, weiblicher Infertilität, Krebs, Diabetes, Augenerkrankungen wie Glaukom, Störungen der Magenbeweglichkeit, zystischer Fibrose, vorzeitigen Wehen, pulmonalem Bluthochdruck, Blasenkrankungen, Prostata-

- 30 -

hyperplasie, nitrat-induzierte Toleranz, Präeklampsie, Alopecia, der Parkinson-Krankheit, Schmerz, Tinnitus oder dem renalen Syndrom.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
13. Februar 2003 (13.02.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2003/011262 A3

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 31/53**,
A61P 9/04, 17/06, 15/08, 35/00, 3/10, 27/06, 1/00, 11/12,
15/06, 9/12, 13/10, 13/08, 17/14, 25/16, 23/00, 27/16,
13/12, A61K 31/00

[DE/DE]; Ehersbachstr. 70a, 46145 Oberhausen (DE).
BARTH, Wolfgang [DE/DE]; Berghäuser Strasse, 37,
42349 Wuppertal (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2002/007959

(74) Gemeinsamer Vertreter: **BAYER HEALTHCARE AG**;
51368 Leverkusen (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:
17. Juli 2002 (17.07.2002)

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 35 815.6 23. Juli 2001 (23.07.2001) DE

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): **BAYER HEALTHCARE AG** [DE/DE]; 51368 Lev-
erkusen (DE).

(71) Anmelder (nur für US): **NIEWÖHNER, Maria, Theresia**
(Erbin des verstorbenen Erfinders) [DE/DE]; Gartenstrasse
3, 42929 Wermelskirchen (DE).

(72) Erfinder: **NIEWÖHNER, Ulrich** (verstorben).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **BISCHOFF, Erwin**
[DE/DE]; Pahlkestr. 73, 42115 Wuppertal (DE). **HAN-
ING, Helmut** [DE/DE]; Am Kirchenfeld, 27, 42327
Wuppertal (DE). **RAHBAR, Afssaneh** [DE/DE]; Fasanen-
weg, 15, 50226 Frechen (DE). **BANDEL, Tiemo-Joerg**

Erklärung gemäß Regel 4.17:

— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu
beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die
folgenden Bestimmungsstaaten AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,
SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA,
ZM, ZW, ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: USE OF 2-ALKOXYPHENYL-SUBSTITUTED IMIDAZOTRIAZINONES FOR THE TREATMENT OF DISEASES
ASSOCIATED WITH CGMP REGULATED PROCESSES

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON 2-ALKOXYPHENYL-SUBSTITUIERTEN IMIDAZOTRIAZINONEN ZUR
BEHANDLUNG VON ERKRANKUNGEN, DIE IM ZUSAMMENHANG MIT CGMP-REGULIERTEN VORGÄNGEN
STEHEN

(57) Abstract: The invention relates to the use of known 2-phenyl substituted imidazotriazinones having short, unbranched alkyl
radicals in the 7 position and cGMP-PDE-inhibiting properties for the production of medicaments to treat heart insufficiency, psori-
asis, female infertility, cancer, diabetes, eye diseases such as glaucoma, disorders of stomach movement, cystic fibrosis, premature
contractions, pulmonary high blood pressure, bladder diseases, prostatic hyperplasia, nitrate-induced tolerance, preeclampsia, alope-
cia, Parkinson's disease, pain, tinnitus or renal syndrome.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von bekannten 2-Phenyl-substituierten Imidazotri-
azinonen mit kurzen, unverzweigten Alkylresten in der 7-Position und cGMP-PDE-inhibitorischen Eigenschaften zur Herstellung
von Arzneimitteln zur Behandlung von Herzinsuffizienz, Psoriasis, weiblicher Infertilität, Krebs, Diabetes, Augenerkrankungen wie
Glaukom, Störungen der Magenbeweglichkeit, zystischer Fibrose, vorzeitigen Wehen, pulmonarem Bluthochdruck, Blasen-er-
krankungen, Prostatahyperplasie, nitrat-induzierte Toleranz, Präeklampsie, Alopecia, der Parkinson-Krankheit, Schmerz, Tinnitus oder
dem renalen Syndrom.



WO 2003/011262 A3



SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

**(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen
Recherchenberichts:**

27. Mai 2004

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 02/07959

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/53 A61P9/04 A61P17/06 A61P15/08 A61P35/00
A61P3/10 A61P27/06 A61P1/00 A61P11/12 A61P15/06
A61P9/12 A61P13/10 A61P13/08 A61P17/14 A61P25/16

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, BIOSIS, MEDLINE, SCISEARCH, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 1 097 711 A (PFIZER LTD ;PFIZER (US)) 9 May 2001 (2001-05-09) page 2, line 1 - line 5 page 2, line 17 - line 44 page 5, line 44 - line 47 page 7, line 24 - line 28 claims 1,11 --- -/--	1-3

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 January 2003

Date of mailing of the international search report

24 04 2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Cielen, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 02/07959

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61P23/00 A61P27/16 A61P13/12 A61K31/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>WO 99 24433 A (NIEWOEHNER ULRICH ;HANING HELMUT (DE); SERNO PETER (DE); BAYER AG) 20 May 1999 (1999-05-20) cited in the application page 1, line 1 - line 5 page 1, line 29 -page 2, line 23 page 10, line 16 - line 19 page 11, line 26 -page 12, line 20 page 15, line 5 - line 10 table A page 61, line 4 - line 28 page 63, line 1 - line 9 claims 1,5,9</p> <p style="text-align: center;">--- -/--</p>	1-3

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "a" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 January 2003

Date of mailing of the international search report

24 04 2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5918 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Cielen, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/07959

G.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>MIYAHARA MASATOSHI ET AL: "Isoenzymes of cyclic nucleotide phosphodiesterase in the human aorta: Characterization and the effects of E4021." EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY, vol. 284, no. 1-2, 1995, pages 25-33, XP001127423 ISSN: 0014-2999 abstract page 25, column 2, paragraph 2 -page 26, column 1, paragraph 1 page 31, column 1, paragraph 3 page 31, column 2, paragraph 2 page 32, column 1, paragraph 1</p>	1-3
Y	<p>WO 94 28902 A (PFIZER LTD ;PFIZER (US); PFIZER RES & DEV (IE); ELLIS PETER (GB);) 22 December 1994 (1994-12-22) cited in the application page 2, paragraph 3 -page 3, paragraph 1 page 9, paragraph 4</p>	1-3
Y	<p>EP 1 092 719 A (PFIZER LTD ;PFIZER (US)) 18 April 2001 (2001-04-18) page 2, line 5 -page 3, line 4 page 3, line 40 - line 45 page 12, line 18 - line 50 example 1 claims 1,13</p>	1-3
A	<p>DE 28 11 780 A (ALLEN & HANBURY LTD) 28 September 1978 (1978-09-28) cited in the application claims 1,3,11 page 10, paragraph 2 -page 11, paragraph 3 example 4.2</p>	1-3
E	<p>WO 02 064593 A (NIEWOEHNER ULRICH ;KARL WOLFGANG (DE); RADTKE MARTIN (DE); BAYER A) 22 August 2002 (2002-08-22) page 1, paragraph 1 page 2, paragraph 3 -page 3, paragraph 1 page 10, paragraph 4 -page 11, paragraph 3 example 1</p>	1-3

The International Searching Authority has determined that this international application contains multiple (groups of) inventions, namely

1. Claims 1-3 (in part)

use of 2-phenyl substituted imidazotriazinones of the general formula (I) and their salts, hydrates and/or solvates to manufacture drugs for the treatment of heart failure or pulmonary hypertension.

2. Claims 1-3 (in part)

use of 2-phenyl substituted imidazotriazinones of the general formula (I) and their salts, hydrates and/or solvates to manufacture drugs for the treatment of psoriasis.

3. Claims 1-3 (in part)

use of 2-phenyl substituted imidazotriazinones of the general formula (I) and their salts, hydrates and/or solvates to manufacture drugs for the treatment of female infertility.

4. Claims 1-3 (in part)

use of 2-phenyl substituted imidazotriazinones of the general formula (I) and their salts, hydrates and/or solvates to manufacture drugs for the treatment of cancer.

5. Claims 1-3 (in part)

use of 2-phenyl substituted imidazotriazinones of the general formula (I) and their salts, hydrates and/or solvates to manufacture drugs for the treatment of diabetes.

6. Claims 1-3 (in part)

use of 2-phenyl substituted imidazotriazinones of the general formula (I) and their salts, hydrates and/or solvates to manufacture drugs for the treatment of eye diseases such as glaucoma.

7. Claims 1-3 (in part)

use of 2-phenyl substituted imidazotriazinones of the general formula (I) and their salts, hydrates and/or solvates to manufacture drugs for the treatment of disorders in gastric peristalsis.

8. Claims 1-3 (in part)

use of 2-phenyl substituted imidazotriazinones of the general formula (I) and their salts, hydrates and/or solvates to manufacture drugs for the treatment of cystic fibrosis.

9. Claims 1-3 (in part)

use of 2-phenyl substituted imidazotriazinones of the general formula (I) and their salts, hydrates and/or solvates to manufacture drugs for the treatment of premature uterine contractions or pre-eclampsia..

10. Claims 1-3 (in part)

use of 2-phenyl substituted imidazotriazinones of the general formula (I) and their salts, hydrates and/or solvates to manufacture drugs for the treatment of bladder diseases.

11. Claims 1-3 (in part)

use of 2-phenyl substituted imidazotriazinones of the general formula (I) and their salts, hydrates and/or solvates to manufacture drugs for the treatment of prostate hyperplasia.

12. Claims 1-3 (in part)
use of 2-phenyl substituted imidazotriazinones of the general formula (I) and their salts, hydrates and/or solvates to manufacture drugs for the treatment of nitrate-induced tolerance.
13. Claims 1-3 (in part)
use of 2-phenyl substituted imidazotriazinones of the general formula (I) and their salts, hydrates and/or solvates to manufacture drugs for the treatment of alopecia.
14. Claims 1-3 (in part)
use of 2-phenyl substituted imidazotriazinones of the general formula (I) and their salts, hydrates and/or solvates to manufacture drugs for the treatment of Parkinson's disease.
15. Claims 1-3 (in part)
use of 2-phenyl substituted imidazotriazinones of the general formula (I) and their salts, hydrates and/or solvates to manufacture drugs for the treatment of pain.
16. Claims 1-3 (in part)
use of 2-phenyl substituted imidazotriazinones of the general formula (I) and their salts, hydrates and/or solvates to manufacture drugs for the treatment of tinnitus.
17. Claims 1-3 (in part)
use of 2-phenyl substituted imidazotriazinones of the general formula (I) and their salts, hydrates and/or solvates to manufacture drugs for the treatment of renal syndrome.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/07959

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
EP 1097711	A	09-05-2001	AU	6956600 A		03-05-2001
			CA	2324324 A1		02-05-2001
			EP	1097711 A2		09-05-2001
			HU	0004211 A2		28-11-2001
			JP	2001172182 A		26-06-2001
			ZA	200006165 A		30-04-2002
<hr/>						
WO 9924433	A	20-05-1999	DE	19750085 A1		20-05-1999
			DE	19812462 A1		30-09-1999
			DE	19840289 A1		09-03-2000
			AT	213246 T		15-02-2002
			AU	738675 B2		20-09-2001
			AU	1558799 A		31-05-1999
			BG	104406 A		31-08-2001
			BR	9812785 A		10-10-2000
			CA	2309332 A1		20-05-1999
			CN	1278822 T		03-01-2001
			DE	19881732 C1		31-01-2002
			DE	19881732 D2		24-08-2000
			DE	59803108 D1		21-03-2002
			DK	1049695 T3		13-05-2002
			DK	200000766 A		09-05-2000
			EE	200000291 A		15-06-2001
			WO	9924433 A1		20-05-1999
			EP	1174431 A2		23-01-2002
			EP	1049695 A1		08-11-2000
			ES	2172945 T3		01-10-2002
			FI	20001086 A		09-05-2000
			GB	2346877 A ,B		23-08-2000
			HR	20000292 A1		30-04-2001
			HU	0100394 A2		28-09-2001
			JP	3356428 B2		16-12-2002
			JP	2001522851 T		20-11-2001
			JP	2002348290 A		04-12-2002
			LU	90561 A1		01-12-2000
			NO	20002444 A		11-05-2000
			NO	20021714 A		11-05-2000
			NZ	504436 A		31-08-2001
			PL	340400 A1		29-01-2001
			PT	1049695 T		31-07-2002
			SE	0001745 A		11-05-2000
			SI	1049695 T1		30-06-2002
			SK	7092000 A3		12-03-2001
			TR	200001338 T2		21-08-2000
			US	6362178 B1		26-03-2002
			ZA	9810297 A		20-05-1999
<hr/>						
WO 9428902	A	22-12-1994	AT	163852 T		15-03-1998
			AU	676571 B2		13-03-1997
			AU	6797394 A		03-01-1995
			CA	2163446 A1		22-12-1994
			CN	1124926 A ,B		19-06-1996
			CZ	9503242 A3		17-07-1996
			DE	69408981 D1		16-04-1998
			DE	69408981 T2		02-07-1998
			DK	702555 T3		06-04-1998
			WO	9428902 A1		22-12-1994
			EP	0702555 A1		27-03-1996

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/07959

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9428902	A	ES 2113656 T3	01-05-1998
		FI 955911 A	08-12-1995
		GR 3026520 T3	31-07-1998
		IL 109873 A	27-12-1998
		IL 121836 A	27-12-1998
		JP 11286444 A	19-10-1999
		JP 11263728 A	28-09-1999
		JP 2925034 B2	26-07-1999
		JP 9503996 T	22-04-1997
		KR 262926 B1	01-09-2000
		LV 12269 A	20-05-1999
		LV 12269 B	20-08-1999
		NO 954757 A	24-11-1995
		NO 20000702 A	24-11-1995
		NO 20000703 A	24-11-1995
		NZ 266463 A	24-03-1997
		NZ 314110 A	23-02-2001
		PL 311948 A1	18-03-1996
		RU 2130776 C1	27-05-1999
		US 2003027824 A1	06-02-2003
		US 6469012 B1	22-10-2002
		ZA 9404018 A	08-12-1995
EP 1092719	A	BR 0004779 A	29-05-2001
		CA 2323008 A1	11-04-2001
		EP 1092719 A2	18-04-2001
		JP 2001151778 A	05-06-2001
		US 6503908 B1	07-01-2003
DE 2811780	A	GB 1584461 A	11-02-1981
		AT 363952 B	10-09-1981
		AT 196378 A	15-02-1981
		AU 516179 B2	21-05-1981
		AU 3431478 A	27-09-1979
		BE 865125 A1	21-09-1978
		DE 2811780 A1	28-09-1978
		DK 109578 A	26-09-1978
		ES 468119 A1	01-09-1979
		FI 780828 A	26-09-1978
		FR 2384773 A1	20-10-1978
		IE 46653 B1	10-08-1983
		IT 1105177 B	28-10-1985
		JP 53119891 A	19-10-1978
		NL 7803195 A	27-09-1978
		NZ 186699 A	19-12-1980
		SE 7803195 A	26-09-1978
		US 4278673 A	14-07-1981
		ZA 7801458 A	25-04-1979
WO 02064593	A	DE 10107639 A1	22-08-2002
		WO 02064593 A1	22-08-2002

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/07959

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES					
IPK 7	A61K31/53	A61P9/04	A61P17/06	A61P15/08	A61P35/00
	A61P3/10	A61P27/06	A61P1/00	A61P11/12	A61P15/06
	A61P9/12	A61P13/10	A61P13/08	A61P17/14	A61P25/16
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK					
B. RECHERCHIERTE GEBIETE					
Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)					
IPK 7 A61K					
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen					
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)					
EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, BIOSIS, MEDLINE, SCISEARCH, EMBASE					
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN					
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile				Betr. Anspruch Nr.
X	EP 1 097 711 A (PFIZER LTD ;PFIZER (US)) 9. Mai 2001 (2001-05-09) Seite 2, Zeile 1 - Zeile 5 Seite 2, Zeile 17 - Zeile 44 Seite 5, Zeile 44 - Zeile 47 Seite 7, Zeile 24 - Zeile 28 Ansprüche 1,11 --- -/--				1-3
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen			<input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist					
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche			Absendedatum des internationalen Recherchenberichts		
14. Januar 2003			24. 04 2003		
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016			Bevollmächtigter Bediensteter Cielen, E		

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/07959

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61P23/00 A61P27/16 A61P13/12 A61K31/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	<p>WO 99 24433 A (NIEWOEHNER ULRICH ;HANING HELMUT (DE); SERNO PETER (DE); BAYER AG) 20. Mai 1999 (1999-05-20) in der Anmeldung erwähnt Seite 1, Zeile 1 - Zeile 5 Seite 1, Zeile 29 -Seite 2, Zeile 23 Seite 10, Zeile 16 - Zeile 19 Seite 11, Zeile 26 -Seite 12, Zeile 20 Seite 15, Zeile 5 - Zeile 10 Tabelle A Seite 61, Zeile 4 - Zeile 28 Seite 63, Zeile 1 - Zeile 9 Ansprüche 1,5,9</p> <p style="text-align: center;">---</p> <p style="text-align: center;">-/-</p>	1-3

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche

14. Januar 2003

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

24.04.2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2260 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Cielen, E

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/07959

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	<p>MIYAHARA MASATOSHI ET AL: "Isoenzymes of cyclic nucleotide phosphodiesterase in the human aorta: Characterization and the effects of E4021." EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY, Bd. 284, Nr. 1-2, 1995, Seiten 25-33, XP001127423 ISSN: 0014-2999 Zusammenfassung Seite 25, Spalte 2, Absatz 2 -Seite 26, Spalte 1, Absatz 1 Seite 31, Spalte 1, Absatz 3 Seite 31, Spalte 2, Absatz 2 Seite 32, Spalte 1, Absatz 1</p>	1-3
Y	<p>WO 94 28902 A (PFIZER LTD ;PFIZER (US); PFIZER RES & DEV (IE); ELLIS PETER (GB);) 22. Dezember 1994 (1994-12-22) in der Anmeldung erwähnt Seite 2, Absatz 3 -Seite 3, Absatz 1 Seite 9, Absatz 4</p>	1-3
Y	<p>EP 1 092 719 A (PFIZER LTD ;PFIZER (US)) 18. April 2001 (2001-04-18) Seite 2, Zeile 5 -Seite 3, Zeile 4 Seite 3, Zeile 40 - Zeile 45 Seite 12, Zeile 18 - Zeile 50 Beispiel 1 Ansprüche 1,13</p>	1-3
A	<p>DE 28 11 780 A (ALLEN & HANBURYS LTD) 28. September 1978 (1978-09-28) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1,3,11 Seite 10, Absatz 2 -Seite 11, Absatz 3 Beispiel 4.2</p>	1-3
E	<p>WO 02 064593 A (NIEWOEHNER ULRICH ;KARL WOLFGANG (DE); RADTKE MARTIN (DE); BAYER A) 22. August 2002 (2002-08-22) Seite 1, Absatz 1 Seite 2, Absatz 3 -Seite 3, Absatz 1 Seite 10, Absatz 4 -Seite 11, Absatz 3 Beispiel 1</p>	1-3

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 02/07959

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr. _____ weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich _____
2. ☐ Ansprüche Nr. _____ weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich _____
3. ☐ Ansprüche Nr. _____ weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

siehe Zusatzblatt

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr. _____
4. ☒ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:
1-3 (teilweise)

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere (Gruppen von) Erfindungen enthält, nämlich:

1. Ansprüche: 1-3 (teilweise)

Verwendung von 2-Phenyl-substituierten Imidazotriazinonen der allgemeinen Formel (I) und deren Salze, Hydrate und/oder Solvate, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Herzinsuffizienz oder pulmonarem Bluthochdruck.

2. Ansprüche: 1-3 (teilweise)

Verwendung von 2-Phenyl-substituierten Imidazotriazinonen der allgemeinen Formel (I) und deren Salze, Hydrate und/oder Solvate, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Psoriasis.

3. Ansprüche: 1-3 (teilweise)

Verwendung von 2-Phenyl-substituierten Imidazotriazinonen der allgemeinen Formel (I) und deren Salze, Hydrate und/oder Solvate, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von weiblicher Infertilität.

4. Ansprüche: 1-3 (teilweise)

Verwendung von 2-Phenyl-substituierten Imidazotriazinonen der allgemeinen Formel (I) und deren Salze, Hydrate und/oder Solvate, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Krebs.

5. Ansprüche: 1-3 (teilweise)

Verwendung von 2-Phenyl-substituierten Imidazotriazinonen der allgemeinen Formel (I) und deren Salze, Hydrate und/oder Solvate, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes.

6. Ansprüche: 1-3 (teilweise)

Verwendung von 2-Phenyl-substituierten Imidazotriazinonen der allgemeinen Formel (I) und deren Salze, Hydrate und/oder Solvate, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Augenerkrankungen wie Glaukom.

7. Ansprüche: 1-3 (teilweise)

Verwendung von 2-Phenyl-substituierten Imidazotriazinonen

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

der allgemeinen Formel (I) und deren Salze, Hydrate und/oder Solvate, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Störungen der Magenbeweglichkeit.

8. Ansprüche: 1-3 (teilweise)

Verwendung von 2-Phenyl-substituierten Imidazotriazinonen der allgemeinen Formel (I) und deren Salze, Hydrate und/oder Solvate, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von zystischer Fibrose.

9. Ansprüche: 1-3 (teilweise)

Verwendung von 2-Phenyl-substituierten Imidazotriazinonen der allgemeinen Formel (I) und deren Salze, Hydrate und/oder Solvate, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von vorzeitigen Wehen oder Präeklampsie.

10. Ansprüche: 1-3 (teilweise)

Verwendung von 2-Phenyl-substituierten Imidazotriazinonen der allgemeinen Formel (I) und deren Salze, Hydrate und/oder Solvate, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Blasenkrankungen.

11. Ansprüche: 1-3 (teilweise)

Verwendung von 2-Phenyl-substituierten Imidazotriazinonen der allgemeinen Formel (I) und deren Salze, Hydrate und/oder Solvate, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Prostatahyperplasie.

12. Ansprüche: 1-3 (teilweise)

Verwendung von 2-Phenyl-substituierten Imidazotriazinonen der allgemeinen Formel (I) und deren Salze, Hydrate und/oder Solvate, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von nitrat-induzierte Toleranz.

13. Ansprüche: 1-3 (teilweise)

Verwendung von 2-Phenyl-substituierten Imidazotriazinonen der allgemeinen Formel (I) und deren Salze, Hydrate und/oder Solvate, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Alopecia.

14. Ansprüche: 1-3 (teilweise)

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Verwendung von 2-Phenyl-substituierten Imidazotriazinonen der allgemeinen Formel (I) und deren Salze, Hydrate und/oder Solvate, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von der Parkinson-Krankheit.

15. Ansprüche: 1-3 (teilweise)

Verwendung von 2-Phenyl-substituierten Imidazotriazinonen der allgemeinen Formel (I) und deren Salze, Hydrate und/oder Solvate, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Schmerz.

16. Ansprüche: 1-3 (teilweise)

Verwendung von 2-Phenyl-substituierten Imidazotriazinonen der allgemeinen Formel (I) und deren Salze, Hydrate und/oder Solvate, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Tinnitus.

17. Ansprüche: 1-3 (teilweise)

Verwendung von 2-Phenyl-substituierten Imidazotriazinonen der allgemeinen Formel (I) und deren Salze, Hydrate und/oder Solvate, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von dem renalen Syndrom.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/07959

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 1097711 A	09-05-2001	AU 6956600 A	03-05-2001
		CA 2324324 A1	02-05-2001
		EP 1097711 A2	09-05-2001
		HU 0004211 A2	28-11-2001
		JP 2001172182 A	26-06-2001
		ZA 200006165 A	30-04-2002
WO 9924433 A	20-05-1999	DE 19750085 A1	20-05-1999
		DE 19812462 A1	30-09-1999
		DE 19840289 A1	09-03-2000
		AT 213246 T	15-02-2002
		AU 738675 B2	20-09-2001
		AU 1558799 A	31-05-1999
		BG 104406 A	31-08-2001
		BR 9812785 A	10-10-2000
		CA 2309332 A1	20-05-1999
		CN 1278822 T	03-01-2001
		DE 19881732 C1	31-01-2002
		DE 19881732 D2	24-08-2000
		DE 59803108 D1	21-03-2002
		DK 1049695 T3	13-05-2002
		DK 200000766 A	09-05-2000
		EE 200000291 A	15-06-2001
		WO 9924433 A1	20-05-1999
		EP 1174431 A2	23-01-2002
		EP 1049695 A1	08-11-2000
		ES 2172945 T3	01-10-2002
		FI 20001086 A	09-05-2000
		GB 2346877 A ,B	23-08-2000
		HR 20000292 A1	30-04-2001
		HU 0100394 A2	28-09-2001
		JP 3356428 B2	16-12-2002
		JP 2001522851 T	20-11-2001
		JP 2002348290 A	04-12-2002
		LU 90561 A1	01-12-2000
		NO 20002444 A	11-05-2000
		NO 20021714 A	11-05-2000
		NZ 504436 A	31-08-2001
		PL 340400 A1	29-01-2001
		PT 1049695 T	31-07-2002
		SE 0001745 A	11-05-2000
		SI 1049695 T1	30-06-2002
		SK 7092000 A3	12-03-2001
		TR 200001338 T2	21-08-2000
		US 6362178 B1	26-03-2002
		ZA 9810297 A	20-05-1999
WO 9428902 A	22-12-1994	AT 163852 T	15-03-1998
		AU 676571 B2	13-03-1997
		AU 6797394 A	03-01-1995
		CA 2163446 A1	22-12-1994
		CN 1124926 A ,B	19-06-1996
		CZ 9503242 A3	17-07-1996
		DE 69408981 D1	16-04-1998
		DE 69408981 T2	02-07-1998
		DK 702555 T3	06-04-1998
		WO 9428902 A1	22-12-1994
		EP 0702555 A1	27-03-1996

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/07959

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9428902 A		ES 2113656 T3 FI 955911 A GR 3026520 T3 IL 109873 A IL 121836 A JP 11286444 A JP 11263728 A JP 2925034 B2 JP 9503996 T KR 262926 B1 LV 12269 A LV 12269 B NO 954757 A NO 20000702 A NO 20000703 A NZ 266463 A NZ 314110 A PL 311948 A1 RU 2130776 C1 US 2003027824 A1 US 6469012 B1 ZA 9404018 A	01-05-1998 08-12-1995 31-07-1998 27-12-1998 27-12-1998 19-10-1999 28-09-1999 26-07-1999 22-04-1997 01-09-2000 20-05-1999 20-08-1999 24-11-1995 24-11-1995 24-11-1995 24-03-1997 23-02-2001 18-03-1996 27-05-1999 06-02-2003 22-10-2002 08-12-1995
EP 1092719 A	18-04-2001	BR 0004779 A CA 2323008 A1 EP 1092719 A2 JP 2001151778 A US 6503908 B1	29-05-2001 11-04-2001 18-04-2001 05-06-2001 07-01-2003
DE 2811780 A	28-09-1978	GB 1584461 A AT 363952 B AT 196378 A AU 516179 B2 AU 3431478 A BE 865125 A1 DE 2811780 A1 DK 109578 A ES 468119 A1 FI 780828 A FR 2384773 A1 IE 46653 B1 IT 1105177 B JP 53119891 A NL 7803195 A NZ 186699 A SE 7803195 A US 4278673 A ZA 7801458 A	11-02-1981 10-09-1981 15-02-1981 21-05-1981 27-09-1979 21-09-1978 28-09-1978 26-09-1978 01-09-1979 26-09-1978 20-10-1978 10-08-1983 28-10-1985 19-10-1978 27-09-1978 19-12-1980 26-09-1978 14-07-1981 25-04-1979
WO 02064593 A	22-08-2002	DE 10107639 A1 WO 02064593 A1	22-08-2002 22-08-2002

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts LeA 35463-WO	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5	
Internationales Aktenzeichen PCT/ EP 02/ 07959	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 17/07/2002	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 23/07/2001
Anmelder BAYER AKTIENGESellschaft		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 16 Blätter.
☐ Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1 Grundlage des Berichts

- a. Hinsichtlich der **Sprache** ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.
- ☐ Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.
- b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbaren **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das
- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. ☐ Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld I).
3. ☒ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).

4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung

- ☐ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
- ☒ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

**VERWENDUNG VON 2-ALKOXYPHENYL-SUBSTITUIERTEN IMIDAZOTRIAZINONEN ZUR BEHANDLUNG
VON ERKRANKUNGEN, DIE IM ZUSAMMENHANG MIT CGMP-REGULIERTEN VORGÄNGEN STEHEN**

5. Hinsichtlich der Zusammenfassung

- ☐ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
- ☒ wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der Zeichnungen ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. ---
- ☐ wie vom Anmelder vorgeschlagen
- ☐ weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.
- ☐ weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.
- ☒ keine der Abb.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/07959

Feld III

WORTLAUT DER ZUSAMMENFASSUNG (Fortsetzung von Punkt 5 auf Blatt 1)

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von bekannten
- 2-Phenyl-substituierten Imidazotriazinonen mit kurzen, unverzweigten Alkylresten in der 7-Position und cGMP-PDE-inhibitorischen Eigenschaften zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von
- Herzinsuffizienz, Psoriasis, weiblicher Infertilität, Krebs, Diabetes, Augenerkrankungen wie Glaukom, Störungen der Magenbeweglichkeit, zystischer Fibrose, vorzeitigen Wehen, pulmonarem Bluthochdruck, Blasenerkrankungen, Prostatahyperplasie, nitrat-induzierte Toleranz, Präeklampsie, Alopecia, der Parkinson-Krankheit, Schmerz, Tinnitus oder dem renalen Syndrom.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)